

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019360

International filing date: 24 December 2004 (24.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-366955  
Filing date: 20 December 2004 (20.12.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 03 March 2005 (03.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

11.01.2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年 1 2 月 2 0 日  
Date of Application:

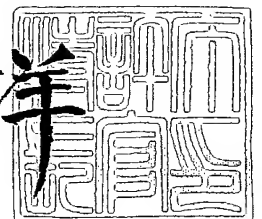
出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 3 6 6 9 5 5  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 4 - 3 6 6 9 5 5 ]

出    願    人            不 二 製 油 株 式 会 社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    2 月 1 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願  
【整理番号】 PY15090MM  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県筑波郡谷和原村絹の台 4 丁目 3 番地 不二製油株式会社  
    つくば研究開発センター内  
    【氏名】 有島 俊治  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府泉佐野市住吉町 1 番地 不二製油株式会社 阪南事業所内  
    【氏名】 橘 伸彦  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000236768  
    【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区西心斎橋 2 丁目 1 番 5 号  
    【氏名又は名称】 不二製油株式会社  
    【代表者】 浅原 和人  
    【電話番号】 0724-63-1564  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 029377  
    【納付金額】 16,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

グリセリンの 1 位、あるいは 3 位に長鎖のアルキル鎖、またはアルケニル鎖がエーテル結合したグリセリルエーテル脂質を有効成分とするリパーゼ阻害剤。

**【請求項 2】**

請求項 1 記載のグリセリルエーテル脂質を有効成分とする脂質吸収阻害剤。

**【請求項 3】**

請求項 1 記載のグリセリルエーテル脂質を有効成分とする抗肥満剤。

**【請求項 4】**

請求項 1 記載のグリセリルエーテル脂質を有効成分とする高脂血症改善剤。

**【請求項 5】**

請求項 1 乃至請求項 4 何れか 1 項記載の剤を含有する食品。

**【請求項 6】**

請求項 1 乃至請求項 4 何れか 1 項記載の剤を含有する医薬。

【書類名】明細書

【発明の名称】リパーゼ阻害剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、リパーゼ阻害剤及びそれを含有する食品に関する。さらに詳しくは、生体内での脂質の消化吸收をにない、肥満症、高脂血症の鍵となる膵臓リパーゼを有効に阻害してこれらの疾病の抑制や予防に寄与し得る安全性の高い油溶性のリパーゼ阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、食事からの脂肪摂取の過剰による肥満と糖尿病・高脂血症・循環器疾患といった生活習慣病の関係が取り上げられ、問題とされている。これを改善する方法として、1. 食品中の油脂含量の低下、2. 油脂そのものの低カロリー化、3. 油脂代替物での置換、4. 代謝の促進、5. リパーゼ阻害剤などが提案されている。

食品中の油脂含量を低下させることは低カロリー化には最短の方法ではあるが、食品の食感・風味・物性を損なうため限界がある。また油脂そのものを低カロリー化する観点から構造脂質の検討も広くなされてきたが、これは構造脂質そのものを大量に摂取することで低カロリー化を図ることが前提であり、構造そのものが特定されてしまうためその物性も画一化されてしまい、実際の食品に利用する段階において食感・風味・物性等において汎用性がない。油脂代替物の検討も蔗糖ポリエステルや微粒化蛋白質等で検討が行われてきたが、風味や機能の面で油脂を代替できるレベルにまでは至っていない。さらに摂取した油脂が体内で蓄積するのを防ぐ目的で脂質代謝、特に燃焼を促進させる物質の研究も行われているが、明確な効果が出ているとは言い難く、生体に対する負荷もあると考えられる。

一方、リパーゼ阻害剤については、摂取した脂質の十二指腸での膵臓リパーゼによる分解を一部阻害して消化吸收を低減させることにより、脂質の過剰摂取による肥満を抑制・予防する薬剤の開発が近年試みられている。このコンセプトでは食品に含まれる油脂の種類や量に特に制限がないため既存の食品の風味レベルを損なうことなく、低カロリー化が図れるものと期待されている。例えば、特許文献1では、紅景天、イワベンケイ、サボンソウ、ボルド、パスチャカ、トルメンチラ、エルカンプリ、ウコンイソマツ、チュチュウアシ、キャッツクロウ、シナモン、山椒、センダングサ、ウコギ、ストロベリー、モーゼ、バラ、柿、セイヨウオトギリソウ、杜仲及び白茶からなる植物の群より選ばれる少なくとも1種を含有するリパーゼ阻害剤が提案されている。

【0003】

また、特許文献2では、ユッカ、高麗人参、ジャスミン茶、山査子、黄杞茶、ルイボス茶、大豆胚芽、生姜、および杜仲茶よりなる群から選択される少なくとも1種以上の素材からの抽出エキスを有効成分とするリパーゼ阻害剤が提案されている。

しかしながら、抽出物が殆ど水溶性のものであり油脂に混ぜることが出来なかったり、喫食時に服用させるしか方法がなく煩雑であったり、また抽出物の効果が不十分であったりしてその殆どが市場に出ていない。

一方、油脂に溶解できる油溶性の物質としては、特許文献3において、テトラヒドロリプスタチンを胃腸リパーゼ阻害剤として使用することが提案されている。この阻害剤はリパーゼそのものと直接共有結合して失活させるといわれており、その効果はかなり強力の一部には下痢症状も観られ、食品としては安全性の面での懸念が残り、よりマイルドに効果を発揮するような油溶性のリパーゼ阻害剤が望まれる。

【0004】

【特許文献1】特開2002-179586号公報

【特許文献2】特開2002-275077号公報

【特許文献3】米国特許第4598089号明細書

【発明の開示】

**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

本発明の目的は、脂肪の過剰摂取による肥満や肥満が原因で発生する疾病の予防や治療に寄与し得て、且つあらゆる油脂に添加してリパーゼによる加水分解をマイルドに阻害し得る油溶性のリパーゼ阻害剤を提供することにある。

**【課題を解決するための手段】****【0006】**

本発明者らは、上記の問題を解決するため鋭意研究をおこなった結果、グリセリルエーテル脂質が膵臓リパーゼの活性を阻害することを発見し、このグリセリルエーテル脂質をベース油脂中に少量含むことにより油脂全体の分解速度が緩和されることを見出したのである。

即ち本発明の第1は、グリセリンの1位、あるいは3位に長鎖のアルキル鎖、またはアルケニル鎖がエーテル結合したグリセリルエーテル脂質を有効成分とするリパーゼ阻害剤である。第2は、第1記載のグリセリルエーテル脂質を有効成分とする脂質吸収阻害剤である。第3は、第1記載のグリセリルエーテル脂質を有効成分とする抗肥満剤である。第4は、第1記載のグリセリルエーテル脂質を有効成分とする高脂血症改善剤である。第5は、第1乃至第4何れか1に記載の剤を含有する食品である。第6は、第1乃至第4何れか1に記載の剤を含有する医薬である。

**【発明の効果】****【0007】**

本発明のグリセリルエーテル脂質はリパーゼ活性を強力に阻害し、かつ油溶性でありあらゆる油脂に添加でき、脂肪の過剰摂取による肥満や肥満が原因で発生する疾病の予防や治療に有効である。

**【発明を実施するための最良の形態】****【0008】**

本発明におけるグリセリルエーテル脂質は、そのグリセロールの1位、もしくは3位に長鎖のアルキル鎖、または長鎖アルケニル鎖がエーテル結合した脂質より構成され、リパーゼに基質として認識され易い構造であるが、1位、もしくは3位にエーテル結合が存在するため、リパーゼによる加水分解を遅延させる。アルキル、及びアルケニル鎖長は特に制限はないがC14からC22までのものが現実的である。またグリセロールの2位は特に制限はないが、融点の上昇を抑える意味では不飽和脂肪酸がエステル結合したものが好ましい。このグリセリルエーテル脂質の一部例を挙げると、トリグリセリルエーテル、モノアシルジグリセリルエーテル、ジアシルモノグリセリルエーテル等が例示できる。

**【0009】**

このグリセリルエーテル脂質は1位、または3位がエーテル結合であるため、リパーゼによる加水分解を受け難い性質を有し、このグリセリルエーテル脂質をベース油脂中に0.5～30重量%、好ましくは1～15重量%、最も好ましくは1～10重量%含むことで、リパーゼによる加水分解が緩和・遅延されるというものである。

油脂に対するリパーゼ阻害剤による加水分解の緩和・遅延程度としては、マイルドな阻害効果が好ましく、具体的には摂取油脂の1～3割程度、好ましくは1～2割程度が分解されにくい状態を理想とする。

**【0010】**

このグリセリルエーテル脂質は一般的には海産動物やサメ肝油中に多く含まれ、それらから圧搾、あるいは溶剤で抽出したものを蒸留、分別等の処理により得られる。海産動物としてはエビ、イカ、カタクチイワシなどが挙げられ、サメ類としてはギンザメ等が挙げられる。また、ボラなどの硬骨魚類にも含まれる。得られたグリセリルエーテル脂質は用途に応じて、酵素によるエステル部分の加水分解や水素添加などの加工処理を施しても良い。

**【0011】**

本発明のグリセリルエーテル脂質はそのまま使用してもよいし、また任意に他のベース

油脂にブレンドして使用してもよい。ブレンドされる比率は期待する効果や使用する系によって異なるが、ベース油脂は食用の動・植物油脂であればなんら制限はない。

#### 【0012】

本発明のグリセリルエーテル脂質は、通常油脂を含有する食品に広く使用することができる。例えばクリーム・マーガリン・マヨネーズ・ドレッシング・乳製品といった乳化食品、チョコレートに代表される菓子類、パン類、ハム・ソーセージ等の食肉加工品、かまぼこ・ちくわ等の水産加工食品などに添加して風味・食感を損なうことなく使用できる。また、油脂を含まなくても上記食品と同時に摂取するような水、果汁、牛乳、お茶、清涼飲料に添加して使用することもできる。

#### 【0013】

本発明のリパーゼ阻害剤、脂質吸収阻害剤、抗肥満剤、高脂血症改善剤及びこれらを含有する医薬の投与方法は、経口投与または非経口投与のどちらでよい。投与に際しては、有効成分を経口投与、直腸内投与、注射などの投与方法に適した固体または液体の医薬用担体と混合して、製剤の形態で投与することができる。

#### 【実施例】

#### 【0014】

以下に本発明の実施例を示し本発明をより詳細に説明するが、本発明の精神は以下の実施例に限定されるものではない。なお、例中、%及び部は、いずれも重量基準を意味する。

#### 【0015】

##### 製造例 1

市販の深海ザメ肝油（製品名：深海鮫生肝油 株式会社ミヤマ漢方製薬製、表示組成：グリセリルエーテル脂質 48%、スクアレン 45%、脂肪酸 7%）100部を230℃で蒸留し、スクワレン45部と脂肪酸7部を除去し、グリセリルエーテル脂質画分47部（組成：トリグリセリルエーテル 41%、モノアシルジグリセリルエーテル 19%、ジアシルモノグリセリルエーテル 8%、トリアシルグリセロール 32%）を得た。

#### 【0016】

##### 薬理試験 1

この得られたグリセリルエーテル脂質画分を大豆油中1部、5部、10部それぞれ置換した系やグリセリルエーテル脂質画分そのものの系で、以下のリパーゼ活性測定を行った。各油脂80mgをサンプリングし、ホスファチジルコリン（Sigma社）80mg、タウロコール酸Na（和光純薬工業）5mg、0.1M NaClを含む0.1MTES緩衝液9ml（PH 7）を各加えた後、超音波発振子で1分間乳化したものを基質した。基質300μlを採取し、ブタ膵臓リパーゼ（Sigma社）を5μl（5U）加え、37℃で1時間反応後、3mlの抽出溶媒（クロロホルム／ヘプタン／メタノール＝49部／49部／2部で混合したもの）を加え良く攪拌した後、2500rpmで5分間遠心分離を行い、上層を除去し、下層に銅試薬（トリエタノールアミン2.98g、硝酸銅2.42g、NaOH0.48gを水200mlに溶解し、さらにNaClを66g加えたもの）を1ml加え、10分間攪拌し、2500rpmで10分遠心分離し、上層1.5mlを採取し、発色試薬（バソクプロイン0.2g、ブチルヒドロキシアニソール0.1gをクロロホルム200mlに溶解したもの）1.5mlを加えて遊離した脂肪酸をOD480での吸光度にて定量した。表-1に大豆油そのものの系に対する相対活性を示した。表1に示されるようにグリセリルエーテル脂質で1部を置換した系で約12%、5部を置換した系で約20%活性が阻害されることが判明した。

#### 【0017】

【表 1】

大豆油に対する試験油脂の相対活性

薬理試験	油脂配合 (部)	相対活性 (%)
Control(大豆油)	100/0	100
薬理試験 1 (大豆油/ グリセリルエーテル脂質 画分)	99/1	88
	95/5	80
	90/10	72
	0/100	35

## 【0018】

マウスでの消化吸収試験

製造例 1 で得られたグリセリルエーテル脂質画分を使用して約 2 ヶ月間のマウスでの消化吸収試験を行った。使用したマウスは C57BL/6J で 7 週齢から 1 週間予備飼育後、食餌組成は AIN-93G 組成を一部改良した表 2 の配合飼料にて大豆油群をコントロールにして各群 6 匹で約 2 ヶ月間飼育し、体重変化・飼料効率・体脂肪率の測定を行った。体脂肪率の測定は、実験マウス専用エックス線骨密度測定装置、PIXImus2 (GE Medical Systems) を使用した。マウスでの 56 日間の消化吸収試験の結果、大豆油にグリセリルエーテル脂質画分を使用した群では体重や飼料効率で約 10 % の低下が認められ、また体脂肪率では約 12 % の低下が観られ、脂肪の過剰摂取による肥満にグリセリルエーテル脂質の微量添加が効果的であることが示唆された。これらの結果を表 3 に纏めた。

## 【0019】

【表 2】

食餌組成 (wt%)

組成	大豆油群	グリセリルエーテル脂質 画分使用群
大豆油	10.0	10.0
グリセリルエーテル脂質画分 (試験油脂)	—	0.5
Casein	20.0	20.0
Sucrose	10.0	10.0
$\beta$ -corn starch	36.75	36.25
$\alpha$ -corn starch	13.2	13.2
L-Cystine	0.3	0.3
cellulose powder	5.0	5.0
Min. mix (AIN-93G)	3.5	3.5
Vit. mix (AIN-93G)	1.0	1.0
Choline bitartrate	0.25	0.25
Total weight	100.00	100.00

## 【0020】



【表 3】

		飼育結果	
		大豆油群	グリセリルエーテル脂質 画分使用群
体重	飼育開始前	22. 9±0. 5	23. 3±0. 3
	56日飼育後	34. 0±1. 2	30. 7±1. 7
飼料効率	56日飼育後	0. 074±0. 003	0. 066±0. 004
体脂肪率	飼育開始前	20. 2±0. 9	19. 7±1. 0
	56日飼育後	40. 5±1. 5	35. 6±2. 5

## 【産業上の利用可能性】

【 0 0 2 1 】

本発明により、リパーゼ活性を緩やかに阻害し、かつ油溶性であり、あらゆる食用油脂に添加でき、脂肪の過剰摂取による肥満や肥満が原因で発生する疾病の予防や治療に有効であるリパーゼ阻害剤、およびそれを含む油脂組成物を得ることが可能となったのである。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、脂肪の過剰摂取による肥満や肥満が原因で発生する疾病の予防や治療に寄与し得て、且つあらゆる油脂に添加してリパーゼによる加水分解をマイルドに阻害し得る油溶性のリパーゼ阻害剤を提供することにある。

【解決手段】 本発明は、グリセリンの 1 位、あるいは 3 位に長鎖のアルキル鎖、またはアルケニル鎖がエーテル結合したグリセリルエーテル脂質を有効成分とするリパーゼ阻害剤であり、脂質吸収阻害剤であり、抗肥満剤であり、または高脂血症改善剤であって、これらの剤を含有する食品であり、これらの剤を含有する医薬である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 3 6 6 9 5 5
受付番号	5 0 4 0 2 1 7 0 9 7 4
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 1 2 月 2 1 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成16年12月20日
-------	-------------

特願 2 0 0 4 - 3 6 6 9 5 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 2 3 6 7 6 8 ]

1. 変更年月日

1 9 9 3 年 1 1 月 1 9 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区西心斎橋 2 丁目 1 番 5 号

氏 名

不二製油株式会社